



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類⁵ A61K 37/24	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/00739 (43) 国際公開日 1991年1月24日 (24. 01. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/00873 (22) 国際出願日 1990年7月6日 (06. 07. 90) (30) 優先権データ 特願平1/176436 1989年7月7日 (07. 07. 89) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 上野靖彦 (UENO, Yasuhiko) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) 寺島 充 (TERAJIMA, Mitsuru) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町本宿110-1 Shizuoka, (JP) 早川栄治 (HAYAKAWA, Eiichi) [JP/JP] 〒410-11 静岡県裾野市茶畑495-15 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許)*, FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書		
(54) Title: STABLE MOTILIN PREPARATION (54) 発明の名称 安定なモチリン類含有製剤 (57) Abstract A stable motilin preparation which comprises motilin and at least one pharmaceutically acceptable stabilizer selected from the group consisting of sugars, amino acids, inorganic salts, and proteins.		

* 進って通知があるまで、出願日が1990年10月3日より前の国際出願におけるDEの指定は、先のドイツ民主共和国の領域を除く、ドイツ連邦共和国の領域において有効である。

(57) 要約

本発明は、モチリン類と製剤上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含むモチリン類含有製剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバドス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BJ ベナン	HU ハンガリー	PL ポーランド
BR ブラジル	IT イタリア	RO ルーマニア
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴ	KR 大韓民国	SN セネガル
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CM カメルーン	LK スリランカ	TD チャード
DE 西ドイツ	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
DK デンマーク	MC モナコ	US 米国

明 細 書

安定なモチリン類含有製剤

技術分野

本発明はモチリン類と安定化剤とを含有する安定性の優れたモチリン類製剤に関する。

モチリン類は空腹時に消化管運動を亢進させる消化管ホルモンの一種で、消化管運動改善薬などの治療薬として期待されている。

背景技術

近年、合成技術、あるいは遺伝子組換え技術の発展にともない多くの生理的に活性なタンパク、ペプチドの生産が可能となった。本発明におけるモチリン類も、ペプチド合成、あるいは遺伝子組換え技術により生産可能である。モチリン類の製剤を安定化する方法については知られていない。

モチリン類は一般の生理活性ペプチドと同様、外的因子の影響を受け易く、安定性が悪い、例えば、温度、湿度、酸素、紫外線に起因して失活、変性、凝集、吸着、酸化などの物理的、化学的变化を生じて、活性の低下を招く、あるいは微生物の産生するタンパク分解酵素により分解される。

発明の開示

本発明は、モチリン類の製剤が、糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類を共存させることにより安定性が向上し、実用に供し得るという知見に基づいている。

本発明は、モチリン類と製剤上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含むモチリン類含有製剤ならびにモチリン類と製剤上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含む溶液を凍結乾燥することにより得られるモチリン類含有凍結乾燥製剤に関する。

本発明において用いられるモチリン類としては、とくに制限はなく通常用い得るブタモチリン、イヌモチリン、ヒトモチリン〔ヒトモチリンの構造は、ブタモチリンの構造と同じであることが確認されている (PEBS LETTER 223 , 1, 74(1987))〕などのほか、モチリン誘導体、例えばブタモチリンの13位メチオニンがロイシンに置き換えられた¹³ロイシン-ブタモチリン (特開昭63-71195) などが用いられる。これらのモチリン類は分子型であっても、有機酸または無機酸との塩であってもよい。

本発明の安定なモチリン類含有製剤を得るために使用する安定化剤としての糖類は、単糖類、オリゴ糖類、多糖類並びにそれらのリン酸エステル類などがいずれも利用でき、製剤上許容されるものならばとくに制限はない。具体的には、グリセリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトールなどの糖アルコール、グルクロン酸、イズロン酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、マンヌロン酸、ケトグルコール酸などの酸性糖、ヒアルロン酸およびその塩類、コンドロイチン硫酸およびその塩類、ヘパリン、イヌリン、キチンおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体、デキストラン、平均分子量3,000~150,000のデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースなどがあげられる。

これら糖類は、一般にモチリン類1重量部に対し0.01~10,000重量部の範囲で使用する事が望ましい。

本発明の安定なモチリン類含有製剤を得るために使用する安定化剤としてのアミノ酸類は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システインおよびその塩、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸およびその塩、グルタミン酸およびその塩、リジンおよびその塩、アルギニンおよびその塩などがあげられる。

3

これらのアミノ酸は、一般にモチリン類1重量部に対し0.01~10,000重量部の範囲で使用することが望ましい。

本発明の安定なモチリン類含有製剤を得るために使用する安定化剤としての無機塩類は、 NaCl 、 KCl 、 LiCl 、 MgCl_2 、 CaCl_2 、 SrCl_2 、 NaBr 、 KBr 、 LiBr などがあげられる。

これらの無機塩は、一般にモチリン類1重量部に対し0.01~10,000重量部の範囲で使用することが望ましい。

本発明の安定なモチリン類含有製剤を得るために使用する安定化剤としてのタンパク質は、ヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチン、酸処理ゼラチン(平均分子量7,000~100,000)またはアルカリ処理ゼラチン(平均分子量7,000~100,000)などがあげられる。

これらのタンパク質は、一般にモチリン類1重量部に対し0.01~10,000重量部の範囲で使用することが望ましい。

本発明において用いられるpH調整剤は、製剤上許容されpHを3.0~9.0に維持するものであればとくに制限はない。本発明におけるモチリン類含有製剤の好ましいpH範囲は、pH4.0~7.0、より好ましくは、pH4.0~5.5である。

pH調整剤として具体的には、酢酸-酢酸ナトリウム、フタル酸水素カリウム-水酸化ナトリウム、第二クエン酸ナトリウム-塩酸、グリシン-塩化ナトリウム-塩酸、第二クエン酸ナトリウム-水酸化ナトリウム、リン酸-カリウム-リン酸二ナトリウム、リン酸-ナトリウム-リン酸二ナトリウム、リン酸-ナトリウム-リン酸二カリウム、リン酸-カリウム-リン酸二カリウム、酒石酸-酒石酸ナトリウム、乳酸-乳酸ナトリウム、ペロナールナトリウム-酢酸ナトリウム-塩酸、コハク酸-ホウ砂、第一クエン酸カリウム-水酸化ナトリウム、第一クエン酸カリウム-ホウ砂、リン酸二ナトリウム-クエン酸、酢酸ナトリウム-塩酸、グルタミン酸-水酸化ナトリウム、アスパラギ

ギン酸－水酸化ナトリウムなどがあげられる。

本発明のモチリン類含有製剤はその製剤化の目的に応じて医薬品として許容される保存剤、安定剤、抗酸化剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、着色剤、芳香剤、矯味剤、剤皮、懸濁化剤、乳化剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張化剤、塑性剤、界面活性剤、無痛化剤などを含ませることが可能である。

例えば、抗酸化剤として、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、L-アスコルビン酸およびその塩、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、没食子酸トリアミル、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウムあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTA）などのキレート剤があげられる。

モチリン類の凍結乾燥物を得る方法としては、通常用いられている方法ならば差し支えない。すなわち、pH 4.0～5.5に調整した水溶液中にモチリン類（0.1～10mg/ml）を溶解し、適当な容器に充填して凍結乾燥機により凍結乾燥を実施する。たとえば、モチリン水溶液を無菌のガラスバイアルに入れ、 -50°C 以下で4時間凍結し、次に -10°C 、真空度0.05mbarで36時間乾燥する。次いで、 40°C で8時間2次乾燥し、乾燥終了後バイアル内を無菌乾燥窒素ガスで大気圧になるまで置換する。次いで凍結乾燥用ゴム栓で打栓し、アルミニウムキャップで密封する。この際凍結乾燥物の成形性をよくするためにマンニット、あるいはラクトースなどの賦形剤を添加しても差し支えない。

本発明の安定化されたモチリン含有製剤は経口、各種注射剤などの非経口等各種の投与形式で使用でき、該投与形式に応じた様々な剤型で実現できる。例えば、投与剤型としては錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁液などの経口投与剤、あるいは静注、筋注、皮下注、皮内注用などの溶液、懸濁注射剤、凍結乾燥などの用時溶解型注射剤、

あるいは坐剤、経鼻剤、腔坐剤などの経粘膜投与剤型を例示できる。

実施例 1.

13 ロイシンーブタモチリン 10 mg と第 1 表に示す安定化剤とを水に溶かして 13 ロイシンーブタモチリン 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 水溶液を無菌的に調製し、ガラスバイアルに無菌的に充填、密封して 13 ロイシンーブタモチリン溶液製剤を製造した。これらの溶液製剤を 60℃ の恒温槽に保存し、経時変化を HPLC 法により測定した。結果を第 1 表に示す。

第 1 表

保存温度 60℃ pH 4.5

安定化剤	濃 度 mg/ml	残存活性 (%)	
		2 週間	1 ヶ月
無 添 加	—	85.3	63.6
マンニトール キシリトール	40	98.5	70.4
	40	97.0	69.3
プロリン アルギニン アラニン	40	97.8	77.6
	40	93.4	70.1
	40	91.7	67.1
NaCl	8	88.0	67.1
ゼラチン	1	92.9	71.7

実施例 2.

13 ロイシンーブタモチリン 150 μg と第 2 表に示す安定化剤とを注射用蒸留水に溶かして 2.5 ml になるよう無菌的に調製した。この液をガラスバイアルに充填後、凍結乾燥し、 13 ロイシンーブタモチリンの凍結乾燥製剤を製造した。

これらの 13 ロイシンーブタモチリン凍結乾燥製剤を 80℃ の恒温槽に保存し、経時変化を HPLC 法により測定した。結果を第 2 表に示す。

6

第 2 表

保存温度 80℃ pH 7.0

安定化剤	分 量 mg	残存活性 (%)
		80℃ 7日
無 添 加	—	32.9
マンニトール	120	43.8
デキストラン T70	120	81.8
アラニン	120	58.1
アルギニン	120	98.2
システイン	120	52.6
グルタミン酸 Na	120	56.1
リジン	120	66.4
プロリン	120	54.9
セリン	120	48.9
NaCl	24	57.9
ゼラチン	3	77.3

実施例 3.

¹³メチオニン-ブタモチリン 10 mg に実施例 1 で用いた安定化剤と同じ安定化剤を添加し、¹³メチオニン-ブタモチリン 100 μg/ml 水溶液を無菌的に調製し、ガラスバイアルに無菌的に充填、密封して¹³メチオニン-ブタモチリン溶液製剤を製造した。これらの溶液製剤を 60℃ の恒温槽に保存し、経時変化を HPLC 法により測定した。結果を第 3 表に示す。

7

第 3 表

保存温度60℃ pH 4.5

安定化剤	濃 度 mg / ml	残存活性 (%)	
		2 週間	1 ヶ月
無 添 加	—	8 6. 0	6 4. 6
マンニトール	4 0	9 7. 3	7 2. 7
キシリトール	4 0	9 8. 1	7 0. 4
プ ロ リ ン	4 0	9 8. 5	7 8. 1
ア ル ギ ニ ン	4 0	9 6. 4	7 3. 9
ア ラ ニ ン	4 0	8 2. 2	6 9. 3
N a C l	8	8 7. 5	6 9. 4
ゼ ラ チ ン	1	9 0. 9	6 5. 9

実施例 4.

¹³メチオニン-ブタモチリン 150 μg と実施例 2 で用いた安定化剤とを注射用蒸留水に溶かして 2.5 ml になるよう無菌的に調製した。この液をガラスバイアルに充填後、凍結乾燥し、¹³メチオニン-ブタモチリンの凍結乾燥製剤を製造した。

これらの¹³メチオニン-ブタモチリン凍結乾燥製剤を 80℃ の恒温槽に保存し、経時変化を HPLC 法により測定した。結果を第 4 表に示す。

8

第 4 表

保存温度 80℃ pH 7.0

安定化剤	分 量 mg	残存活性 (%)
		80℃ 7日
無 添 加	—	28.9
マンニトール	120	40.5
デキストラン T70	120	83.7
アラニン	120	58.8
アルギニン	120	99.0
システイン	120	67.3
グルタミン酸 Na	120	54.8
リジン	120	69.1
プロリン	120	52.9
セリン	120	45.6
NaCl	24	60.2
ゼラチン	3	81.5

特 許 請 求 の 範 囲

1. モチリン類と製剤上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含むモチリン類含有製剤。
2. モチリン類と製剤上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質類から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含む溶液を凍結乾燥することにより得られるモチリン類含有凍結乾燥製剤。
3. 安定化剤がモチリン類 1 重量部に対し 0.01~10,000 重量部の範囲である請求項 1 または 2 記載のモチリン類含有製剤ならびにモチリン類含有凍結乾燥製剤。
4. 糖類が、グリセリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、メグルミンなどの糖アルコール、ヒアルロン酸およびその塩、ヘパリン、イヌリン、キチンおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体、デキストラン、平均分子量 3,000~150,000 のデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースなどの多糖類からなる群から選ばれる請求項 1 または 2 記載のモチリン類含有製剤またはモチリン類含有凍結乾燥製剤。
5. アミノ酸類が、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニンおよびそれらの塩類からなる群から選ばれる請求項 1 または 2 記載のモチリン類含有製剤またはモチリン類含有凍結乾燥製剤。
6. タンパク質類が、ヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチン、平均分子量 7,000~100,000 の酸処理ゼラチンおよびアルカリ処理ゼラチンからなる群から選ばれる請求項 1 また

は2記載のモチリン類含有製剤またはモチリン類含有凍結乾燥製剤。

7. 安定化剤としてさらにpH調整剤を含む請求項1または2項記載のモチリン類含有製剤またはモチリン類含有凍結乾燥製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/00873

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> Int. Cl⁵ A61K37/24 </div>											
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; margin-bottom: 5px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px; vertical-align: top; padding: 5px;">IPC</td> <td style="height: 40px; vertical-align: top; padding: 5px;">A61K37/24</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px; font-size: small;"> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ </div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K37/24					
Classification System	Classification Symbols										
IPC	A61K37/24										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category *</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">P</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 369437 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 23 May 1990 (23. 05. 90), Claim (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1 - 7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 55-145615 (Behringwerke AG), 13 November 1980 (13. 11. 80), Claim & EP, A, 18561</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1 - 7</td> </tr> </table>			Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	P	EP, A, 369437 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 23 May 1990 (23. 05. 90), Claim (Family: none)	1 - 7	A	JP, A, 55-145615 (Behringwerke AG), 13 November 1980 (13. 11. 80), Claim & EP, A, 18561	1 - 7
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
P	EP, A, 369437 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 23 May 1990 (23. 05. 90), Claim (Family: none)	1 - 7									
A	JP, A, 55-145615 (Behringwerke AG), 13 November 1980 (13. 11. 80), Claim & EP, A, 18561	1 - 7									
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search September 11, 1990 (11. 09. 90) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report October 1, 1990 (01. 10. 90) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search September 11, 1990 (11. 09. 90)	Date of Mailing of this International Search Report October 1, 1990 (01. 10. 90)	International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search September 11, 1990 (11. 09. 90)	Date of Mailing of this International Search Report October 1, 1990 (01. 10. 90)										
International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer										

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. A 61 K 37 / 24		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P C	A 61 K 37 / 24	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
P	EP, A, 369437 (協和醸酵工業株式会社), 23. 5月. 1990 (23. 05. 90), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 - 7
A	JP, A, 55-145615 (ベーリングヴェルケ・アクチ ーエンゲゼルシュフト), 13. 11月. 1980 (13. 11. 80), 特許請求の範囲 & EP, A, 18561	1 - 7
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
11. 09. 90	01.10. 90	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 8 6 1 5
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	内 藤 伸 一 ㊞